

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

22 Date de dépôt : 24.06.92.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 31.12.93 Bulletin 93/52.

56 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

71 Demandeur(s) : SEDERMA (SA) — FR.

72 Inventeur(s) : SEDERMA (SA) et Greff Daniel.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire :

54 Nouvelles compositions cosmétiques contenant des sphingomyélines et autres lipides complexes.

57 L'objet de ce brevet est l'utilisation des lipides complexes, en particulier les sphingomyélines obtenues soit à partir des membranes de globules gras du lait, soit à partir des extraits lipidiques de poissons, dans des compositions cosmétiques. Un intérêt particulier de ces compositions provient du fait que les enzymes de la peau, en particulier la sphingomyélinase, sont capables de transformer la partie phosphorylée pour libérer les céramides.



Les lipides de l'épiderme sont constitués de phospholipides, sphingolipides, stérols, acides gras et lipides neutres. Alors que les cellules des couches plus profondes de l'épiderme (couche basale, *stratum spinosum*) possèdent des membranes lipidiques composées essentiellement de phospholipides

5 (phosphatidylcholine, phosphatidyléthanolamine etc.), les membranes des cornéocytes dans les couches supérieures (*stratum corneum*) ainsi que les bicouches lipidiques intercellulaires (ciment cellulaire) consistent à plus de 50% de sphingolipides et céramides simples. L'intérêt des céramides réside dans leur grande stabilité chimique et leur capacité d'assurer la fonction de barrière

10 cutanée. Ainsi cherche-t-on des sources de céramides pour les applications cosmétiques: apporter à la peau les lipides naturels (obtenus par extraction) ou identiques à ceux de la nature (obtenus par synthèse) est un but de la recherche en cosmétologie.

Actuellement plusieurs obstacles empêchent la réalisation de ce but : la

15 synthèse chimique des céramides est possible à l'échelle du laboratoire, mais trop chère à l'échelle industrielle. L'extraction de sphingolipides naturels (glycosylcéramides, gangliosides) à l'échelle industrielle est possible, même à des coûts raisonnables. La source majeure de sphingolipides est le cerveau de boeuf. Après l'apparition de la pathologie de l'encéphalite spongiforme bovine

20 (BSE) en Europe, l'acceptation d' extraits animaux mammifères (bovins ou autres) en cosmétique est nettement moins bonne, les sphingolipides de cerveau (du boeuf ou autre Mammifère) doivent être remplacés par des lipides d'autres sources pour formuler des produits de luxe.

Les plantes ne contiennent pas suffisamment de sphingolipides ou de

25 céramides pour une extraction économique.

L'objet du présent brevet est l'utilisation de certaines fractions des lipides naturels du lait et de poisson dans les produits cosmétiques. Les lipides visés par ce brevet (essentiellement les lipides des membranes de globules gras du lait de vache et les lipides complexes extraits de poissons) proviennent d'une

30 source inoffensive au sens décrit ci-dessus, sont extractibles à coût raisonnable, et contiennent une proportion élevée de phospholipides (30-50%).

Ces phospholipides sont naturellement composés de phosphatidylcholine (lécithine) (35–40% des phospholipides), phosphatidyléthanolamine (20–25%) et de sphingomyélines (5–25%).

La quantité de céramides libres dans ces lipides est négligeable.

- 5 Cependant, l'apport de sphingomyélines en quantité élevée à la peau permet de reconstituer le réservoir de céramides naturels : les enzymes de la peau, en particulier les sphingomyélinases extracellulaires (mises en évidence par Bowser and Gray, 1978, J. Invest. Dermatol. 70, 331–335) peuvent en effet transformer la sphingomyéline en céramide.

- 10 Pour mettre en évidence cette réaction, nous avons fait agir une sphingomyélinase purifiée sur les extraits acétone-insolubles des lipides du lait. En suivant la réaction enzymatique par chromatographie sur couche mince, on peut mettre en évidence la transformation des sphingomyélines en céramides. Les autres phospholipides (phosphatidylcholine et -éthanolamine) ne sont pas  
15 modifiés.

En incorporant les lipides des membranes des globules gras du lait dans des compositions cosmétiques sous formes diverses, c'est-à-dire : émulsion, baume, huile, dispersion, on obtient des produits riches en précurseurs de céramides.

- 20 Cet apport de céramides à la peau conduit à une meilleure hydratation, une amélioration de la fonction "barrière" (diminution de la perte d'eau par évaporation transépidermique), à une régénération des couches lipidiques du stratum corneum et donc à un lissage des rides et des ridules, une meilleure élasticité.

A titre d'exemple, une crème hydratante a été formulée, avec et sans adjonction  
25 de lipides riches en sphingomyélines de lait :

	Crème A	Crème B
Glyceryl stearate (and)	5.50	5.50
PEG-100 stearate		
Dimethicone	1.00	1.00
30 Mineral oil (and) lanolin	1.00	1.00
Alcohol		

	Acetylated lanolin alcohol	1.50	1.50
	Cetyl alcohol	0.75	0.75
	Beeswax	0.75	0.75
	Octyl-palmitate	6.00	6.00
5	Isopropyl myristate	2.00	2.00
	Cetearyl-octanoate	3.00	3.00
	Mélange p-hydroxybenzoates	0.30	0.30
	Lipides de globules gras de lait	2.00	-
10	Eau déminéralisée	q.s.p. 100	q.s.p. 100
	Carbomer-940	0.20	0.20
	Triethanolamine	0.20	0.20

Après une utilisation de la crème A par un panel de 20 volontaires pendant une durée de 3 semaines (application quotidienne sur le visage), l'examen clinique et objectif de la peau révèle une amélioration de son état : rides estompées, peau moins sèche, moins tendue. La crème B n'a pas provoqué de changement significatif.

Les lipides qui font l'objet du brevet sont obtenus par extraction et fractionnements successifs par des solvants organiques (chloroforme, acétone, éthanol, méthanol ou d'autres solvants habituellement employés par les gens de l'art) soit des lipides totaux du lait de Mammifère (préférentiellement de vache mais aussi de chèvre, de brebis ou de jument, soit des matières grasses de poissons obtenues à partir de poissons frais, de l'huile de poisson ou de la farine de poisson), suivis d'étapes de concentration et de désodorisation.

Leur composition peut varier, selon le mode de fractionnement, dans des proportions considérables, l'essentiel restant la fraction de sphingomyélines qui devra être comprise entre 3 et 99.9 % de la masse lipidique. Un mélange typique contient entre 10 et 40 % de phosphatidylcholine entre 5 et 30 % de phosphatidyléthanolamine et entre 5 et 35 % de sphingomyéline.

Les sphingolipides de lait ou de poissons ainsi obtenus à des degrés de purification divers, associés ou non aux autres lipides polaires ou apolaires de lait ou de poisson, peuvent être utilisés dans toute forme de produits cosmétiques, à savoir : les émulsions E/H, H/E, les laits, lotions, les gels, les pommades, les produits de maquillage, les rouges à lèvres, les sticks déodorants.

Ils peuvent être utilisés dans les concentrations allant de 0.01 à 30%, préférentiellement entre 0.5 et 10%, selon le degré de purification des sphingomyélines.

- 5 Pour l'utilisation dans les produits finis, ces lipides peuvent être présentés sous forme de dispersion aqueuse, de pâte, de poudre, de baume, d'huile. Ils peuvent être avantageusement inclus dans des supports cosmétiques tels que les micro-ou nanoparticules, les micro- ou nanocapsules. Ils peuvent être absorbés sur des supports poreux comme les microéponges, les silicates, bentonites, talcs, polyamides ou polyacrylates.

## REVENDECATIONS

1. Compositions cosmétiques contenant des sphingomyélines de lait ou de poisson en tant que précurseur naturel de céramides.
- 5 2. Compositions cosmétiques selon la revendication 1 caractérisées en ce que les sphingomyélines de lait ou de poissons sont utilisés à l'état pur ou associés aux autres lipides polaires et apolaires de lait ou de poisson, faisant partie des membranes des globules gras du lait ou de la matière grasse extractible des poissons.
- 10 3. Compositions cosmétiques selon les revendications 1 et 2 caractérisées en ce que les sphingomyélines ou leur mélange avec d'autres lipides de lait ou de poissons sont obtenus par extraction et fractionnement par des solvants organiques à partir des laits de vache, de chèvre, de brebis ou de jument ou à partir de poissons frais, d'huile ou de farine de poisson.
- 15 4. Compositions cosmétiques selon les revendications de 1 à 3 caractérisées en ce que les sphingomyélines ou leur mélange avec d'autres lipides de lait ou de poissons sont utilisés sous forme de poudre, de pâte, de dispersion aqueuse, de baume ou d'huile.
- 20 5. Compositions cosmétiques selon les revendications de 1 à 4 caractérisées en ce que les sphingomyélines ou leur mélange avec d'autres lipides de lait ou de poissons sont utilisés à des concentrations entre 0.01 et 30 %, préférentiellement entre 0.5 et 10 % selon le degré de purification des sphingomyélines.
- 25 6. Compositions cosmétiques selon les revendications de 1 à 5 caractérisées en ce que les sphingomyélines ou leur mélange avec d'autres lipides de lait ou de poissons contiennent un mélange de phosphatidylcholine (10–40 %), de phosphatidyléthanolamine (5–30 %), de sphingomyéline (5–35 %).

7. Compositions cosmétiques selon les revendications de 1 à 6 caractérisées en ce qu'elles représentent toutes formes de produits cosmétiques, à savoir les émulsions E/H, H/E, les laits, lotions, les gels, les pommades, les produits de maquillage, les rouges à lèvres, les sticks déodorants.
- 5
8. Compositions cosmétiques selon les revendications de 1 à 7 caractérisées en ce que les lipides de lait peuvent être inclus dans des vecteurs cosmétiques tels que les micro- ou nanoparticules, les micro- ou nanocapsules ou qu'ils peuvent être absorbés sur des supports poreux comme les microéponges, les silicates, bentonites, talcs, polyamides ou polyacrylates.
- 10